

Research progress of fractional flow reserve in coronary artery bifurcation lesions

QI Wei-gang

Department of Cardiology, People's Hospital of Shanghai Pudong District, Shanghai, P.R.China

Received: Sep 09, 2014

Accepted: Sep 22, 2014

Published: Oct 30, 2014

DOI: 10.14725/gjcccd.v2n3a760

URL: <http://dx.doi.org/10.14725/gjcccd.v2n3a760>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

The jailed side branch lesion is difficult to dispose in percutaneous coronary intervention (PCI), and its result is worse than the simple lesion. The coronary angiography can't reflect the influence of the jailed side lesion to the vessel function. The fractional flow reserve (FFR) is a physiological parameter with convenient operation, high repeatability, and reliability, and the FFR can reflect both the degree of the coronary stenosis and myocardial ischemia. Recent research showed that it was feasible and effective to instruct the side branch intervention strategy with FFR in jailed side branch lesion, for it can reduce unnecessary intervention and complexity of operation and relevant complication. We reviewed the research progress of FFR application to the jailed side branch lesion.

Key Words

Coronary stenosis; Jailed side branch lesion; Fractional flow reserve

血流储备分数应用于冠状动脉分叉病变的研究进展*

祁炜罡

上海市浦东新区人民医院心内科, 上海, 中国

*基金项目: 浦东新区科技发展基金创新资金项目(PKJ2011-Y03)

通讯作者: 祁炜罡, E-mail: qwg15116@163.com

【摘要】分叉病变是经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的难点之一,其临床效果不及PCI对于简单病变的治疗。冠状动脉造影并不能反映分叉病变对血管功能学的影响。血流储备分数(FFR)是一种操作简便,可重复性高、较为可靠的生理学参数,可以同时反映冠脉的狭窄程度和心肌的缺血程度。近期的研究表明,由FFR指导的边支干预策略对于分叉病变是可行且有效的,可以减少不必要的干预和手术复杂程度并减少相关并发症。本文就FFR应用于分叉病变的研究进展作一综述。

【关键词】冠脉狭窄; 分叉病变; 血流储备分数

冠状动脉分叉病变已经成为 PCI 领域中最具挑战性的病变类型之一。与简单病变相比,分叉病变手术复杂,并发症更多,再狭窄率更高,效果相对不理想^[1]。由于多数研究都未能明确显示出双支架术式的获益^[2],因此目前对于多数分叉病变都首选必要时边支干预的单支架策略。尽管目前对于如何处理分叉病变进行了许多研究,并制定了多种分型标准,但对于何种情况下边支需要干预,如何评价主支和边支的狭窄对缺血的影响,并进一步指导手术策略都尚无定论。为了更好的了解、评估分叉病变功能学的意义并指导治疗,血流储备分数(FFR)开始逐渐应用于临床。

1 血流储备分数 (FFR) 简介

FFR 是一个对冠脉狭窄程度进行功能学评价的指标,指存在狭窄病变时,血管的最大血流量与假设不存在狭窄病变时所能获得的最大血流量之比。实际操作中,FFR 简单的被算作末梢冠脉压力 (Pd) 和近端主动脉压力 (Pa) 的比值。它可以同时反映冠脉的狭窄程度和心肌缺血程度。Pijls 等^[3]研究表明,当 FFR 小于或等于 0.75,便可判定冠状动脉的狭窄存在功能学意义,这一临界值的特异性可达 100%,敏感性为 88%,预测价值达 100%,总体准确性 93%,具有极高的临床应用价值。FFR 指导下的手术疗效已经在各种病变类型中得到了验证,如针对临界病变的 DEFER 研究表明^[4],FFR 组心源性死亡率或者心肌梗死率每年都小于 1%,远低于对照组。同样,多支冠脉病变的患者如采用 FFR 指导比单纯冠脉造影指导的疗效更好并发症更少,并且可节约医疗成本^[5]。基于大量的循证医学证据,FFR 指导冠状动脉介入治疗 (PCI) 已被 2010 年 ESC/EACTS 指南定为 IA 级证据^[6]。

2 分叉病变干预之前的 FFR 测量

当冠脉存在重叠、成角、短缩的情况时,冠脉造影固有的局限性会导致评估出现偏差。其他影像学手段,如血管内超声 (IVUS),可以提供准确的解剖学信息,但对于边支功能学的评价仍不够准确^[7]。有研究显示^[8],开口病变的影像学参数与功能学参数差异较大:Koh 等对边支开口病变采用 FFR 及 IVUS 检测的结果显示,IVUS 最小斑块面积 (1.8mm^2) 与斑块负荷 (56%) 在功能学上的阴性预测值为 82% 和 89%,而其相应的阳性预测值仅分别为 50% 和 44%。

由于 FFR 可反映解剖学狭窄程度与心肌缺血程度间的关系,因此由 FFR 测定的分叉病变的功能学数据,以及基于此数据所评估的开通血管的必要性相对可靠。FFR 可以测定分叉病变术前冠脉功能学的情况,但测量边支 FFR 时,需要考虑近端的主支和边支远端狭窄对 FFR 值的影响:当边支开口以近的主支存在严重狭窄时,由于邻近狭窄导致压力降低,边支 FFR 值可能被高估 (病变狭窄程度被低估);相反,在边支远端存在狭窄病变时,导致通过边支开口处病变的血流不能达到最大,边支 FFR 值可能被低估 (病变狭窄程度被高估)^[9]。因此,支架术前对边支行 FFR 时,不能单纯参考所测的 FFR 数值,还应结合临床、斑块特点、病变弥漫程度等情况综合考虑。

3 主支支架术后的 FFR 测量

冠脉主支支架植入可能加重边支开口部病变的狭窄,这一现象可能的原因包括:血管痉挛、血栓形成、支架贴壁不良、斑块移位或血管嵴部的移位^[10]。然而对于主支支架术后,何种情况下需要继续处理边支,目前尚无统一标准。造影判断的血管狭窄情况,常常会高估其功能学严重程度,而具有相同影像学表现的血管,FFR 测定值可能相差很大^[11]。通过冠状动脉影像学定量分析 (QCA) 评估边支病变也具有一定的偏倚^[12]。Kang SJ 等^[13]研究表明,主支支架植入术后,血管嵴的移行是边支病变加重的主要因素,但 IVUS 并不能完全了解边支的功能学情况,仍需 FFR 对边支狭窄程度进行功能学评估。这些研究表明,FFR 可以指导分叉病变中边支的干预策略,并减少不必要的复杂介入操作,且有助于改善临床预后。

需要注意的是,以上研究结果都来自于边支开口处的病变,因此该结果不一定能广泛适用于边支弥漫性病变或者非开口病变的情况。此外,考虑到压力导丝通过主支支架进入边支的操作难度,FFR 并未被推荐应用于严重成角、钙化及迂曲的边支病变。

4 边支球囊扩张术后的 FFR 测量

虽然目前已经有许多边支球囊扩张术后是否需要植入支架的标准化建议,但都未经过充分的有效性验证。边支球囊扩张后盲目地植入支架会增加支架内血栓形成风险,且可能进一步影响主支的血流。因此,对于球囊扩张后的边支进行功能学的评估是非常必要的。

既往研究已经提示,冠脉造影可能高估边支球囊扩张后病变的严重程度,血管内超声(IVUS)同样在功能学评估上有所欠缺。曾经有学者^[14]提出受介入操作即刻血栓形成或局部水肿的影响,边支球囊扩张术后即刻行FFR检查也可能不能准确反应出血管的功能学状况。为此,有两项研究^[15,16]对比了球囊扩张后即刻FFR和随访一段时间后行FFR的区别,结果发现所测FFR值并无显著性差异,因此,球囊扩张后即刻对边支行FFR是有意义的,是可靠的。然而必须注意的是,球囊扩张后如果边支出现夹层或慢血流,则应考虑行支架植入术或再次球囊扩张以恢复边支血流,改善患者即刻缺血,而非行FFR检查。

5 边支支架植入后的 FFR 测量

既往研究显示^[17],支架术后 FFR 所测结果是心血管事件的独立预测因子,FFR>0.9 的患者,支架术后心血管事件发生率明显降低。FFR 能够对复杂的分叉病变双支架植入术提供有价值的参考信息。Lee 等^[18]对分叉病变采取 Crush 术式后,对主支和边支行对吻性球囊扩张,术前后均行 FFR 检测,结果发现对吻性球囊扩张可明显提升边支的 FFR 值。另一项研究表明^[19],对于真性分叉病变,双对吻 Crush 支架术较必要时边支支架术能取得更好的 FFR 值。这些研究结果提示,边支支架术后的 FFR 测量有助于评估支架植入后的效果,然而需要注意的是,较高的 FFR 值并不总是意味着复杂病变后有更好的预后,FFR 在预测边支支架术后的远期疗效方面尚有局限性。

6 FFR 应用与左主干分叉病变

左冠状动脉主干(左主干,LM)末端由于血流涡流及切应力的增加容易发生动脉粥样硬化,这类患者是发生急性冠脉综合征及心源性猝死的高危人群。介入治疗时需要充分考虑前降支(LAD)与回旋支(LCX)的角度、主要病变的分布、病变的狭窄程度、血管的直径及供血范围、主支植入支架后对另一支和 LM 的影响等,较为复杂。鉴于其解剖位置的特殊性以及支架植入可能带来的重大影响,在此类病变中应用压力导丝测定 FFR 具有重要的临床意义,包括以下几方面。

6.1 在病变干预之前行 FFR 检测 既往多项研究表明:造影在 LM 造成的误差明显高于其它三支血管。其中一项以 FFR 为“金标准”的研究显示^[20]:4 个非常有经验的介入医生对 LM 病变程度的判定准确度均没有达到 50%。究其原因,包括以下几方面:LM 短而没有好的参照血管段;LM 粗造影剂层流导致假阳性的判断;远端分叉部位可能被 LAD、LCX,有时还包括中间支遮挡;LM 的正性或负性重构等。一项研究^[21]入选了 213 名 LM 狭窄程度有争议的病例,FFR>0.8 采取药物保守治疗与 FFR<0.8 进行血运重建的两组患者,其 5 年存活率及 5 年无事件率均无统计学差异。上述研究提示,FFR 有助于判断 LM 病变的严重程度,当病变没有达到功能学意义时,延迟干预是相对安全的。此外行 FFR 检测还可以判断 LAD 或 LCX 哪一处病变所在血管才是罪犯血管需要干预。需要注意的是,对 LM 病变进行 FFR 测量时,指引导管需撤离冠脉口以免嵌顿造成压力衰减,影响 FFR 的正确测量。

6.2 LM-LAD crossover 植入支架后,LCX 行 FFR 检测 有学者认为分叉病变的处理应该越简单越好,但是对于影响到血供及引起缺血症状的较大分支(在 LM 分叉病变中通常是 LCX),却有处理的必要。LM-LAD crossover 植入支架后,LCX 开口的病变通常会加重,在未充分扩张 LCX 开口处支架梁的情况下,IVUS 探头难以进入 LCX;若充分扩张 LCX 开口则有发生夹层的风险。因此 FFR 对于指导 LM-LAD crossover 植入支架后,LCX 开口是否需要干预是更为理想的工具。

近期韩国一项多中心非随机研究^[22]入选了 29 例从 LM 至 LAD crossover 植入支架的患者,采用 FFR 对 LCX 开口病变狭窄程度进行测量后发现,QCA 判断的 LCX 开口狭窄<50%的患者中,FFR 均>0.8,狭窄>50% 的 17 例患者中,仅 5 例患者 FFR 测定值<0.8,在 8 例狭窄>70%的患者中,也仅有 3 例患者 FFR 测定值<0.8。因此,对于 LM-LAD crossover 植入支架的患者,采用 FFR 判断 LCX 开口病变是否需要干预具有重要的意义。

6.3 LM 分叉病变合并右冠严重狭窄行 FFR 检测 FFR 的测定原理已兼顾了侧支循环对心肌灌注的影响, 因为无论血液在心外膜血管中是正向流动还是通过侧支血管逆向流动, 对心肌来说无区别, 最大充血时冠脉末梢的压力能正确反映正向和逆向血流的关系, 这不仅适用于血管供应区存在严重狭窄病变的情况, 还适用于狭窄动脉作为侧支供应更严重病变甚至是闭塞病变的情况。因此, 对于 LM 分支病变合并右冠严重狭窄, 而需要 LM 向右冠灌注区域供血的情况下, 开通 RCA 可能导致 LM 的 FFR 值上升。这是由于开通 RCA 之前, LM 供血范围为 LAD+LCX+RCA, 而开通之后, LM 不再供应 RCA 灌注范围, 供血范围降低, 从而升高其 FFR^[23]。

总结而言, FFR 作为一种简单、可靠、实用的生理学指标, 在分叉病变中发挥着越来越重要作用。根据以往的研究和我们的经验, FFR 值的应用亦存在一定的局限性, 如在微血管病变、弥漫性病变和左室肥厚时, 对 FFR 值的解读需谨慎。但这并不影响 FFR 在分叉病变诊疗过程中的价值, 它仍然是重要的评估参数之一。相信随着临床工作和研究的进展, FFR 在分叉病变的诊疗中会起到越来越重要的作用。

【参考文献】

- [1] Latib A, Colombo A. Bifurcation disease: What do we know, what should we do? [J]. J Am Coll Cardiol Interv, 2008, 1:218-226.
- [2] Hildick-Smith D, de Belder AJ, Cooter N, et al. Randomized trial of simple versus complex drug-eluting stenting for bifurcation lesions: The british bifurcation coronary study: Old, new, and evolving strategies [J]. Circulation, 2010, 121: 1235-1243. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.888297>
- [3] Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of Coronary artery stenoses [J]. N Engl J Med, 1996, 334: 1703-1708. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199606273342604>
- [4] Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the defer study [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49:2105-2111. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.087>
- [5] Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the fame (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56: 177-184. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.04.012>
- [6] Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization [J]. Eur Heart J, 2010, 31: 2501-2555. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq277>
- [7] Koo BK, Yang HM, Doh JH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional Significance of intermediate coronary stenoses of different locations [J]. J Am Coll Cardiol Interv, 2011, 4: 803-811.
- [8] Koh JS, Koo BK, Kim JH, et al. Relationship between fractional flow reserve and angiographic and intravascular ultrasound parameters in ostial lesions: Major epicardial vessel versus side branch ostial lesions [J]. J Am Coll Cardiol Interv, 2012, 5: 409-415.
- [9] Pijls NH, De Bruyne B, Bech GJ, et al. Coronary pressure measurement to assess the Hemodynamic significance of serial stenoses within one coronary artery: Validation in humans [J]. Circulation, 2000, 102: 2371-2377. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.19.2371>
- [10] Vassilev D, Gil RJ. Relative dependence of diameters of branches in coronary bifurcations after stent implantation in main vessel--importance of carina position [J]. Kardiol Pol, 2008, 66:371-378, discussion 379.
- [11] Escaned J, Koo BK. Functional guidance with ffr: An effective and safe way to simplify percutaneous treatment of coronary bifurcations [J]. EuroIntervention, 2012, 7: 1129-1131. <http://dx.doi.org/10.4244/EIJV7I10A181>
- [12] Koo BK, Waseda K, Kang HJ, et al. Anatomic and functional evaluation of bifurcation lesions undergoing percutaneous coronary intervention [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3: 113-119. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.887406>
- [13] Kang SJ, Kim WJ, Lee JY, et al. Hemodynamic impact of changes in bifurcation geometry after single-stent cross-over technique assessed by intravascular ultrasound and fractional flow reserve [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013, 82(7):1075-1082. <http://dx.doi.org/10.1002/ccd.24956>
- [14] Thomas M, Hildick-Smith D, Louvard Y, et al. Percutaneous coronary intervention for bifurcation disease. A consensus view

- from the first meeting of the european bifurcation club [J]. *EuroIntervention*, 2006, 2: 149-153.
- [15] Koo BK, Park KW, Kang HJ, et al. Physiological evaluation of the provisional side-branch intervention strategy for bifurcation lesions using fractional flow reserve [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29: 726-732.
<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn045>
- [16] Kumsars I, Narbutė I, Thuesen L, et al. Side branch fractional flow reserve measurements after main vessel stenting: A nordic-baltic bifurcation study iii substudy [J]. *EuroIntervention*, 2012, 7: 1155-1161.
<http://dx.doi.org/10.4244/EIJV7I10A186>
- [17] Pijls NH, Klauss V, Siebert U, et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: A multicenter registry [J]. *Circulation*, 2002, 105: 2950-2954.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000020547.92091.76>
- [18] Lee BK, Choi HH, Hong KS, et al. Efficacy of fractional flow reserve measurements at side branch vessels treated with the crush stenting technique in true coronary bifurcation lesions [J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33:490-494.
<http://dx.doi.org/10.1002/clc.20799>
- [19] Ye F, Zhang JJ, Tian NL, et al. The acute changes of fractional flow reserve in dk (double kissing), crush, and 1-stent technique for true bifurcation lesions [J]. *J Interv Cardiol*, 2010, 23: 341-345.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8183.2010.00568.x>
- [20] Ziaee A, Parham WA, Herrmann SC, et al. Lack of relation between imaging and physiology in ostial coronary artery narrowings [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93: 1404-1407.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.02.041>
- [21] Hamilos M, Muller O, Cuisset T, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis [J]. *Circulation*, 2009, 120:1505-1512.
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.850073>
- [22] Nam CW, Hur SH, Koo BK, et al. Fractional flow reserve versus angiography in left circumflex ostial intervention after left main crossover stenting [J]. *Korean Circ J*, 2011, 41:304-307.
<http://dx.doi.org/10.4070/kcj.2011.41.6.304>
- [23] Kern MJ. Conversations in cardiology: using new media to transmit timely medical knowledge. How do you assess the left main stenosis with FFR and IVUS in a patient with multivessel CAD? [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 80: 465-471.
<http://dx.doi.org/10.1002/ccd.23328>